

УДК 61:519.24

Гнатовська Ю.О.

Застосування методів непараметричної статистики у медичних дослідженнях

Стаття являє собою огляд найбільш уживаних у медичних задачах непараметричних методів і критеріїв, а крім того, поданий короткий опис застосування найбільш адекватного критерію в кожному випадку.

Розглядається можливість застосування непараметричних методів та алгоритмів у медичній діагностиці.

The article contains the brief review of the nonparametric methods and criteria commonly applied to medical problems, a short description of the most adequate criterion for each specific case is also included.

The potential usage of nonparametric methods and algorithms in medical diagnostic is considered.

Останні десятиріччя розвитку прикладних теоретичних і експериментальних наук характеризуються безперервним зростанням повноти і точності обліку випадкових факторів. Численні досягнення сучасної фізики, радіотехніки, біології, медицини, соціології, виміральної техніки й інших наук, пов'язаних з обробкою експериментальних даних, засновані на застосуванні різноманітних статистичних методів.

Початком сучасного етапу теорії статистичних методів є математичної статистики – можна вважати заснування К. Пірсоном (K. Pearson) в 1900 р. журналу “Biometrika”. У цей час у медичних дослідженнях використовуються статистичні методи, розроблені в основному в першій третині ХХ століття. Однак математична статистика бурхливо розвивалася й у наступні 50 років. Крім вирішення нових завдань, вивчалися властивості традиційних статистичних методів, пропонувалися нові методи для застосування в класичних постановках.

У першій третині ХХ ст., одночасно з параметричною статистикою, у роботах Ч. Спірмена і М. Кендалла з'явилися перші *непараметричні методи*, засновані на коефіцієнтах рангової кореляції, що носять нині імена цих статистів (Кендалл, 1975; Руніон, 1982; Холлендер, Вулф, 1983) [2]. Але непараметрика, що не робить нереалістичних припущень про те, що функції розподілу результатів спостережень належать тим або іншим параметричним сімействам розподілів, стала помітною частиною статистики лише з другої третини ХХ ст. В 30-і роки з'явилися роботи А.Н. Колмогорова та Н.В. Смірнова, які запропонували й вивчили статистичні критерії, що носять їхні імена й засновані на використанні так названого емпіричного процесу – різниці між емпіричною й теоретичною функціями розподілу (Большев, Смірнов, 1968; Гублер, Генкін, 1973).

У другій половині ХХ ст. розвиток непараметричної статистики пішов швидкими темпами, у чому велику роль зіграли роботи Ф. Вілкоксона і його школи (Гайок, Шидак, 1971). До теперішнього часу за допомогою непараметричних методів можна вирішувати практично те ж коло статистичних завдань, що й за допомогою

параметричних (Нікітін, 1995). Все більш важливішу роль відіграють непараметричні оцінки щільності ймовірності, непараметричні методи регресії й розпізнавання образів (дискримінантного аналізу).

Популярність непараметричних методів пояснюється широкою областю їхнього застосування, стійкістю висновків, простотою математичних засобів. Непараметричні критерії значно менш трудомісткі, а при розподілах, далеких від нормального, більш ефективні й точні, ніж параметричні.

Лікареві часто доводиться вирішувати альтернативні діагностичні завдання, тобто вибирати одну із двох (а не з багатьох) діагностичних гіпотез, наприклад визначати, є пухлина зляккісною або доброякісною; виявляти наявність або відсутність підчерепного крововиливу при закритій травмі черепа; вирішувати, чи не привело гостре порушення коронарного кровообігу до інфаркту міокарда; визначати, чим викликана жовтяниця - інфекційним гепатитом чи новоутвором, і т.д. Альтернативними є завдання визначення прогнозу захворювання й виявлення загрозливого стану при безперервному контролі за важким або післяопераційним хворим, а також при контролі за здоровою людиною, що перебуває в екстремальних умовах.

Таким чином, непараметрична статистика розглядає в більшості такі ситуації, у яких про функціональний вид розподілів нічого не відомо. Єдиною апріорною інформацією вважається інформація про характер випадкових величин (наприклад, безперервні вони або дискретні) і про тип розбіжностей між їхніми розподілами.

У даній статті розглядаються можливості застосування непараметричних методів у медичних інформаційних системах.

Застосування кількісних методів у медичних дослідженнях припускає, насамперед, що об'єкти (явища), що вивчаються, характеризуються, певною мірою, за допомогою сукупності ознак, що мають кількісну міру.

Багато задач, що виникають у науково-дослідній і практичній роботі лікаря й біолога, пов'язані з необхідністю порівнювати між собою дві або кілька груп спостережень, отриманих при різних умовах, а також з необхідністю класифікувати спостереження (відносити їх до одного із двох або декількох класів). Рішення подібних завдань може бути можливим тільки в тому випадку, коли буде визначено, що варто розуміти під розбіжностями або тотожністю груп спостережень. Коли множини чисел, які порівнюються, настільки різні, що не перетинаються, у дослідника звичайно не виникає сумнівів, що він має справу з різними множинами. Труднощі починаються, коли множини перетинаються. Тому необхідно мати якісь формальні правила, які дозволяли б робити висновки про те, що порівнювані сукупності різні.

Останнім часом у статистиці набувають все більшого поширення непараметричні методи оцінки розходжень двох груп спостережень, оцінки зв'язку (кореляції) між двома рядами спостережень і віднесення спостережень до одного із двох класів. Підставою для розгляду методів застосування непараметричних критеріїв статистики в медичних дослідженнях є те, що недостатньо володіти одним з методів статистичної оцінки розходжень двох груп спостережень. У кожному випадку необхідно вибирати найбільш зручний критерій. У більшості медичних досліджень використовується один з непараметричних критеріїв розбіжностей, хоча вже відносно рідко. До вищесказаного можна віднести й метод оцінки зв'язку (кореляції) між рядами спостережень. Цей метод має універсальність і малу трудомісткість.

Крім того, існує метод складання діагностичних і прогностичних таблиць, що через

свою простоту (не вимагає застосування обчислювальної техніки), відносно універсальний і деякими іншими властивостями близький до непараметричних методів [1].

Непараметричні методи перевірки однорідності

У більшості медичних задач викликає інтерес не перевірка рівності математичних очікувань, а виявлення розбіжностей генеральних сукупностей, з яких витягнуті вибірки, тобто перевірка гіпотези H_0 . Методи перевірки гіпотези H_0 дозволяють виявити не тільки зміну математичного очікування, але й будь-які інші зміни функції розподілу результатів спостережень при переході від однієї вибірки до іншої: збільшення розкиду, появи асиметрії й т.д. Вже з'ясовано: методи, засновані на використанні статистик t і T , не дозволяють перевіряти гіпотезу H_0 . Оскільки апріорне припущення про приналежності функцій розподілу $F(x)$ і $G(x)$ до якого-небудь певного параметричного сімейства (наприклад сімейства нормальних, логарифмічно нормальних, гамма-розподілів) звичайно не можна надійно обґрунтувати, то для перевірки H_0 варто використовувати методи, придатні при будь-якому виді $F(x)$ і $G(x)$, тобто непараметричні методи. (Термін “непараметричний метод” означає, що при використанні цього методу немає необхідності припускати, що функції розподілу результатів спостережень належать до якого-небудь певного параметричного сімейства.)

Для перевірки гіпотези H_0 розроблено багато непараметричних методів - критерії Смірнова, омега-квадрат (Лемана-Розенблатта), Вілкоксона (Манна-Уїтні), Ван-дер-Вардена, Севіджа, хі-квадрат й ін. [4, 6]. Розподіл статистик усіх цих критеріїв при справедливості H_0 не залежить від конкретного виду співпадаючих функцій розподілу $F(x) \equiv G(x)$. Отже, таблицями точних і граничних (при більших обсягах вибірок) розподілів статистик цих критеріїв та їхніх процентних точок [4, 6] можна користуватися при будь-яких безперервних функціях розподілу результатів спостережень.

Непараметричне оцінювання математичного очікування

У непараметричній постановці оцінюють або характеристики випадкової величини (математичне очікування, дисперсію, коефіцієнт варіації) або її функцію розподілу, щільність і т.і. Так, у силу закону більших чисел вибіркоче середнє арифметичне \bar{x} є загальною оцінкою математичного очікування $M(X)$ (при будь-якій функції розподілу $F(x)$ результатів спостережень, для якої математичне очікування існує). За допомогою центральної граничної теореми визначають асимптотичні довірчі границі

$$(M(X))_H = \bar{x} - u \left(\frac{1+\gamma}{2} \right) \frac{s}{\sqrt{n}}, (M(X))_B = \bar{x} + u \left(\frac{1+\gamma}{2} \right) \frac{s}{\sqrt{n}},$$

де γ — довірча ймовірність, $u \frac{1+\gamma}{2}$ — квантиль порядку $\frac{1+\gamma}{2}$ стандартного нормального розподілу $N(0;1)$ з нульовим математичним очікуванням і одиничною дисперсією, \bar{x} — вибіркоче середнє арифметичне, s — вибіркоче середнє квадратичне відхилення. Термін «асимптотичні довірчі границі» означає, що ймовірності

$$P \left\{ (M(X))_H < M(X) \right\}, P \left\{ (M(X))_B > M(X) \right\}$$

$$P \left\{ (M(X))_H < M(X) < (M(X))_B \right\}$$

прагнуть до $\frac{1+\gamma}{2}$, $\frac{1+\gamma}{2}$ і γ відповідно при $n \rightarrow \infty$, але, загалом кажучи, не дорівнюють

цим значенням при кінцевих n . Практично асимптотичні довірчі границі дають достатню точність при n порядку 10.

Непараметричне оцінювання функції розподілу

Другий приклад непараметричного оцінювання – оцінювання функції розподілу. За теоремою Гливленко, емпірична функція розподілу $F_n(x)$ є загальною оцінкою функції розподілу $F(x)$. Якщо $F(x)$ — безперервна функція, то на основі теореми Колмогорова довірчі границі для функції розподілу $F(x)$ задають у вигляді:

$$(F(x))_H = \max\{0, F_n(x) - \frac{k(\gamma, n)}{\sqrt{n}}\}, (F(x))_B = \min\{1, F_n(x) + \frac{k(\gamma, n)}{\sqrt{n}}\}, \text{ де } k(\gamma, n) -$$

квантиль порядку γ розподілу статистики Колмогорова при обсязі вибірки n (нагадаємо, що розподіл цієї статистики не залежить від $\theta = \theta_0$).

Правила визначення оцінок і довірчих границь у параметричному випадку будуються на основі параметричного сімейства розподілів. При обробці реальних даних виникає питання: чи відповідають ці дані прийнятій імовірнісній моделі? Тобто статистичній гіпотезі про те, що результати спостережень мають функцію розподілу із сімейства $\{F(x; \theta), \theta \in \Theta\}$ при деякому $\theta = \theta_0$. Такі гіпотези називають гіпотезами згоди, а критерії їхньої перевірки – критеріями згоди.

Якщо істинне значення параметра $\theta = \theta_0$ відомо, функція розподілу $F(x, \theta_0)$ безперервна, то для перевірки гіпотези згоди часто застосовують критерій Колмогорова, заснований на статистиці:

$$D_n = \sqrt{n} \sup_x |F_n(x) - F(x, \theta_0)|, \text{ де } F_n(x) \text{ — емпірична функція розподілу.}$$

Якщо істинне значення параметра θ_0 невідомо, наприклад, при перевірці гіпотези про нормальність розподілу результатів спостереження (тобто при перевірці приналежності цього розподілу до сімейства нормальних розподілів), то іноді використовують статистику

$$D_n(\theta^*) = \sqrt{n} \sup_x |F_n(x) - F(x, \theta^*)|.$$

Вона відрізняється від статистики Колмогорова D_n тим, що замість істинного значення параметра θ_0 підставлена його оцінка θ^* .

Розподіл статистики $D_n(\theta^*)$ сильно відрізняється від розподілу статистики D_n . Як приклад розглянемо перевірку нормальності, коли $\theta = (m, \sigma^2)$, а $\theta^* = (\bar{x}, s^2)$. Для цього випадку квантилі розподілів статистик D_n й $D_n(\theta^*)$ наведені в табл. 1. Таким чином, квантилі відрізняються приблизно в 1,5 раза.

Таблиця 1

Квантилі статистик D_n і $D_n(\theta^*)$ при перевірці нормальності					
p	0,85	0,90	0,95	0,975	0,99
Квантилі порядку p для D_n	1,138	1,224	1,358	1,480	1,626
Квантилі порядку p для $D_n(\theta^*)$	0,775	0,819	0,895	0,955	1,035

У результаті проведеного аналізу був виділений ряд непараметричних методів, застосування яких найбільш раціональне при рішенні ряду медичних задач (табл. 2).

Універсальність, простота й точність, математична добірність непараметричних методів привертають до них все більшу увагу дослідників.

Таблиця 2

Критерій T (парний критерій Вілкоксона)	Визначення змісту гемоглобіну в крові після опіку через рівні проміжки часу
Критерій U	Обчислення відсотка нейтрофілів у лейкоцитарній формулі при різному ступені опіків
Критерій Q й U	Обчислення відсотка нейтрофілів у лейкоцитарній формулі при різному ступені опіків
Точний метод Фішера	Установлення величини розходження в ступені тахікардія при досить глибокій штучній гіпотермії в умовах морфіно-ефірного наркозу з киснем при високій і низькій температурі
Точний метод Фішера	Визначення наявності розходжень у частоті пульсу
Коефіцієнт кореляції рангів Спірмена	Установлення доцільності використання протихолерних щеплень на основі порівняння кількості захворілих серед щеплених і нещеплених
Послідовна діагностична процедура	Диференціальна діагностика між інфекційним гепатитом і холангітом

Застосування цих методів у медичних дослідженнях значно підвищить їхню ефективність і якість, тому що:

1. Непараметричні методи вимагають деяких припущень щодо генеральної сукупності, з якої витягнуті дані. Зокрема ці методи, на відміну від своїх попередників, не вимагають традиційних допущень про нормальність розподілу генеральної сукупності.

2. Непараметричні методи часто (хоча не завжди) простіші в застосуванні, ніж їхні конкуренти з нормальної теорії.

3. Непараметричні методи застосовні в ситуаціях, у яких методи класичної теорії “не працюють”. Наприклад, для багатьох непараметричних методів потрібні не дійсні значення спостережень, а тільки їхні ранги або їхні знаки.

4. Непараметричні методи розширюють область застосування статистичних методів у медицині й біології в порівнянні з класичними параметричними методами, у яких вважається, що розподіл випадкових помилок слідує певному закону, відомому з точністю до параметрів.

Література

1. Гублер Е.В., Генкін А.А. Застосування непараметричних критеріїв статистики в медичних дослідженнях. – Л., 1973.
2. Холлендер М., Вулф Д.А. Методи непараметричної статистики / Пер. з англ. – М., 1983.
3. Малета Ю.С., Тарасов В.В. Непараметричні методи статистичного аналізу в біології й медицині. – МДУ ім. Ломоносова, 1982.
4. Орлов А.І. Про застосування статистичних методів у медичних дослідженнях // Вісник Академії медичних наук СРСР. – 1987. – № 2. – С. 88-94.
5. Коваленко І.І., Гожий О.П. Нетрадиційні методи статистичного аналізу даних. – Миколаїв, «Ліон», 2006.
6. Гожий О.П., Гнатівська Ю.О. Застосування непараметричних критеріїв при аналізі даних для формування баз знань в медичних експертних системах // Збірка наукових праць “Інтелектуальні системи прийняття рішень та прикладні аспекти інформаційних технологій”. – 2006. – №1. – С. 233-236.